

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS – VASCULITE CUTÂNEA COMO FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Sara Lestre,* Vasco Serrão,* Alexandre João,* Sofia Pinheiro,** Lurdes Lobo*

Resumo

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) ou angéite granulomatosa alérgica é uma doença rara caracterizada pela presença de asma, eosinofilia e vasculite dos pequenos e, por vezes, dos médios vasos. O pulmão, coração, pele e nervos periféricos são frequentemente atingidos.

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente do sexo feminino de 47 anos de idade, internada por lesões purpúricas dolorosas com uma semana de evolução, localizadas nas superfícies extensoras dos membros inferiores. Nos antecedentes pessoais destacava-se asma brônquica com 7 anos de evolução, rinite alérgica e sinusite. A avaliação laboratorial revelou leucocitose com eosinofilia e elevação dos parâmetros de inflamação. Os anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos eram negativos. A avaliação neurológica e o estudo electroneuromiográfico mostraram uma polineuropatia periférica assimétrica. A biópsia cutânea revelou uma vasculite necrotizante com infiltrado perivascular rico em eosinófilos. O diagnóstico de SCS foi apoiado pelos achados clínicos e histopatológicos, pelo que se iniciou corticoterapia sistémica que resultou numa melhoria clínica marcada.

As manifestações cutâneas podem ser uma forma de apresentação clínica do SCS, sendo o seu reconhecimento essencial para a instituição precoce de terapêutica e para a prevenção de lesões irreversíveis em órgãos vitais.

Palavras-chave: Churg-Strauss; Vasculite; Eosinofilia; Polineuropatia; Tratamento.

Abstract

Churg-Strauss syndrome (CSS), also known as allergic granulomatous angiitis, is a rare disorder characterized by the presence of asthma, eosinophilia and small-to-medium sized vessels vasculitis. Vasculitis commonly affects lung, heart, skin and peripheral nerves.

The authors report a case of a 47-year-old woman that was admitted with a 1-week history of painful purpuric lesions affecting extensor surfaces of lower extremities. She had a 7 years-long medical history of asthma, paranasal sinusitis and allergic rhinitis. Laboratorial tests revealed leucocytosis, peripheral blood eosinophilia and elevated inflammatory parameters. Antineutrophil cytoplasmic antibodies were negative. Skin biopsy was consistent with necrotizing vasculitis with perivascular eosinophil-rich infiltrate. Electromyogram and nerve conduction studies showed asymmetrical peripheral polyneuropathy. Churg-Strauss syndrome diagnosis was supported by clinical and histopathological findings. High-dose oral steroid therapy led to a dramatic clinical improvement.

Skin manifestations can be the presenting feature of Churg-Strauss syndrome. Early recognition is essential for appropriate treatment and prevention of irreversible organ damage.

Keywords: Churg-Strauss; Vasculitis; Eosinophilia; Polyneuropathy; Treatment.

Introdução

A síndrome de Churg-Strauss (SCS) é uma doença multisistémica caracterizada pela presença de asma, eosinofilia e vasculite dos pequenos vasos, podendo também atingir os vasos de médio calibre. Foi pela primeira vez descrita por Churg e Strauss como angéite granulomatosa alérgica em 13 doentes com asma, eosinofilia, inflamação granulomatosa, vasculite sistémica necrotizante e glomerulo-

*Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

**Serviço de Medicina 3, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

nefrite necrotizante.¹ A história natural da doença e a sua evolução clínica com crises de agudização foi salientada por Lanham e col² (1984), que propuseram critérios de diagnóstico baseados nos achados clínicos (asma, eosinofilia superior a $1,5 \times 10^9/\mu\text{L}$ e presença de vasculite em dois ou mais órgãos). Em 1990, o Colégio Americano de Reumatologia³ propôs um sistema de classificação constituído por seis critérios (Tabela I). Embora se mantenha como referência no diagnóstico da SCS, esta classificação é alvo de várias críticas⁴ pelo seu baixo valor predictivo, em particular quando a prevalência de vasculite é baixa.

A SCS é uma doença rara cuja incidência anual varia de 1 a 3 casos por milhão de habitantes, consoante o tipo de população estudada e os critérios de classificação utilizados. Atinge ambos os sexos, habitualmente entre a 3ª e 5ª décadas.⁵

A sua etiologia permanece por esclarecer, no entanto, parece tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade mediada por células Th2, facto apoiado pelas suas manifestações clínicas e histopatológicas.⁶ Em alguns casos de SCS, alergéneos inalados, vacinação, fármacos (nomeadamente os inibidores dos leucotrienos) e infecções parasitárias têm sido apontados como possíveis factores precipitantes da activação da resposta linfocitária.⁷ Em cerca de 40 a 70% dos doentes estão presentes anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), particularmente de padrão perinuclear (p-ANCA) com especificidade anti-mieloperoxidase.⁸ A positividade dos ANCA's parece associar-se a um maior risco de glomerulonefrite necrotizante, sintomas sistémicos, púrpura, hemorragia alveolar e mononeuropatia múltipla.⁹

O seu curso clínico é tipicamente constituído

por três etapas: uma fase prodrómica, em que predominam as manifestações alérgicas com asma, rinite alérgica e sinusite; uma segunda fase caracterizada por eosinofilia periférica e tecidual, particularmente do pulmão, miocárdio e sistema gastro-intestinal e, por fim, uma fase de vasculite marcada pelo envolvimento de nervos periféricos, do rim e da pele. Esta última etapa pode surgir 8 a 10 anos após a sintomatologia inicial, sendo que um menor período de tempo entre o aparecimento de asma e vasculite está associado a um pior prognóstico.²

Sendo uma doença multisistémica é comum a presença de sintomas inespecíficos como perda de peso, mialgias, febre e fadiga. Os órgãos mais frequentemente envolvidos são o pulmão, sistema nervoso periférico, pele e coração.^{2,10,11}

Em termos laboratoriais, são frequentes a anemia normocítica e normocrómica, a leucocitose com eosinofilia marcada (são comuns valores superiores a 1.000 células/ μL) e o aumento de IgE e de proteínas de fase aguda.¹¹

No diagnóstico diferencial é importante considerar outras causas de eosinofilia periférica (atopia, infecções parasitárias, síndrome hipereosinofílica, leucemia eosinofílica), a pneumonia eosinofílica e outras vasculites de pequenos vasos.

Entre as três vasculites (SCS, Poliarterite nodosa, Granulomatose de Wegener) associadas à presença de ANCA, a SCS é aquela que possui um melhor prognóstico. A sobrevida aos 5 anos na ausência de tratamento é de 25%, no entanto, a instituição de uma terapêutica eficaz pode aumentar a sobrevida de forma significativa¹² (sobrevida após 1 ano de 90%; sobrevida aos 5 anos de 62%).

Tabela I. Critérios clínicos para o diagnóstico de Síndrome de Churg-Strauss

- I. Asma brônquica
- II. Eosinofilia periférica superior ou igual a 10%
- III. Mononeuropatia múltipla ou polineuropatia periférica
- IV. Infiltrados pulmonares (podem ser transitórios)
- V. Sinusite paranasal
- VI. Evidência histológica de vasculite com eosinófilos extravasculares

Na presença de quatro ou mais critérios, a sensibilidade e a especificidade são de 85% e 99,7%, respectivamente.²

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 47 anos de idade, internada por lesões purpúricas dos membros inferiores com uma semana de evolução. Estas lesões eram acompanhadas por dor localizada do «tipo queimadura» nas áreas cutâneas atingidas. À observação, tinha máculas e pápulas de tonalidade eritemato-violácea nos dois terços inferiores das pernas e dorso dos pés, com distribuição grosseiramente simétrica, clinicamente compatíveis com vasculite cutânea. As pápulas confluíam no dorso do pé esquerdo e na face lateral externa de ambas as pernas, formando placas (Figuras 1 e 2). Não se obser-



Figura 1. Lesões purpúricas do membro inferior esquerdo.

vava desaparecimento das lesões cutâneas à vitropressão com diascópio. Na observação neurológica, verificava-se uma diminuição da sensibilidade algica no dorso de ambos os pés e na face lateral externa da perna esquerda, localização correspondente a áreas de pele lesada. No restante exame objectivo não havia alterações relevantes.

Nos antecedentes pessoais, destacava-se asma brônquica de difícil controlo, rinite alérgica, sinusite e fibromiomas uterinos. O diagnóstico de asma foi colocado sete anos antes, sendo seguida em consulta de Pneumologia. Referia episódios de agudização progressivamente mais frequentes que obrigavam à instituição de curtos ciclos de corticoterapia sistémica. Nesse contexto, tinha terminado um ciclo de deflazacorte (60mg/dia e redução progressiva da dose ao longo de 10 dias) cerca de um mês antes do início da história actual. Estava medicada em ambulatório com broncodilata-



Figura 2. Confluência de lesões na face lateral externa da perna direita.

dores inalados (salmeterol/ fluticasona e budesonido/formoterol) e montelucaste, terapêutica oral que tinha iniciado há cerca de 2 anos. Negava febre, artralgias, alterações do estado geral, sinais ou sintomas sugestivos de intercorrência infecciosa, queixas do foro gastrointestinal e cardiovascular, agravamento das queixas respiratórias e toma de outra medicação além da especificada anteriormente.

Laboratorialmente, salientava-se leucocitose $31,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ com 60% de eosinófilos (23×10^3 eosinófilos/ μL) e aumento dos parâmetros de inflamação (VS 80 mm/h; PCR 14,4 g/dl) e da IgE total (1,290 UI/L). A avaliação imunológica (ANA's, anti-DNA ds, anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Histonas, fracções do complemento, anticoagulante lúpico, ANCA-p e ANCA-c), serologias virais (VHB, VHC, VIH, EBV, CMV) e VDRL foram negativas e a função renal normal. A urina de 24 horas não mostrou alterações relevantes, nomeadamente proteinúria.

Foram excluídas outras causas de eosinofilia, particularmente do foro hematológico e infeccioso, através da realização de mielograma e biópsia óssea, pesquisa do gene de fusão *FIL1L1* (associado ao síndrome hipereosinofílico) e do exame parasitológico das fezes.

Na biópsia cutânea, os achados foram compatíveis com vasculite necrotizante com predomínio de eosinófilos extravasculares (Figuras 3 e 4). O diagnóstico de asma foi apoiado pelo padrão respiratório obstrutivo exibido nas provas de função respiratória. A tomografia computadorizada (TC) dos seios perinasais evidenciou sinusopatia frontal e etmoido-maxilar (Figura 5). O estudo electroneu-

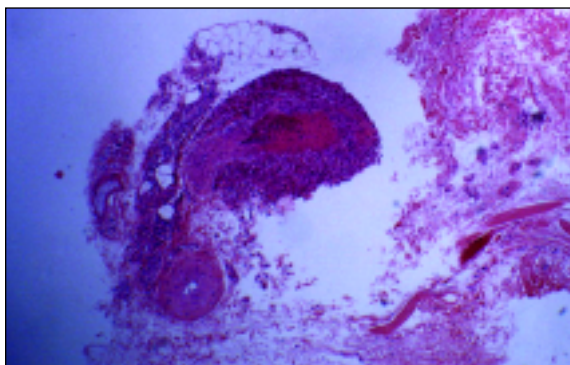


Figura 3. Infiltrado inflamatório perivascular com predomínio de eosinófilos (hematoxilina-eosina; 100X).

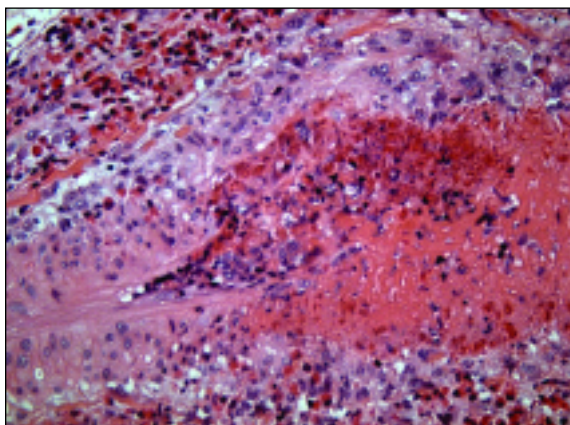


Figura 4. Vasculite necrotizante de vaso de médio calibre (hematoxilina-eosina; 400X).

romiográfico dos quatro membros foi compatível com polineuropatia sensitivo-motora assimétrica, axonal, com compromisso predominante dos membros inferiores.

O electrocardiograma e ecocardiograma torácico foram normais, excluindo a presença de arritmias, doença cardíaca isquémica, miocardite, valvulopatia, pericardite e disfunção sistólica e/ou diastólica. A avaliação do atingimento pulmonar (radiografia do tórax, TC torácica) não mostrou alterações relevantes, particularmente infiltrados pulmonares ou derrame pleural. Para o esclarecimento das queixas neuropáticas, foi ainda efectuada uma ressonância magnética (RM) da coluna lombar, que não revelou alterações clinicamente relevantes.

Com a hipótese diagnóstica de síndrome de Churg-Strauss foi iniciada terapêutica com corticoterapia sistémica oral (prednisolona 1 mg/kg/dia), interrompendo-se a terapêutica com mon-



Figura 5. TC seios perinasais: sinusopatia maxilar e etmoido-frontal.



Figura 6. Lesões cutâneas em remissão.

telucaste. Como tratamento adjuvante no controlo da sintomatologia álgica, foi também iniciada carbamazepina 100 mg 12/12h e paracetamol 1g 8/8h. Observou-se uma excelente resposta clínica (Figura 6), visível logo após cinco dias de tratamento. A melhoria clínica foi co-substanciada pela normalização da eosinofilia e dos parâmetros de inflamação (1.072 eosinófilos/ μ L; PCR 0,6 g/dl). Após 13 dias de internamento hospitalar, a doente teve alta referenciada para a consulta de Dermatologia, Medicina Interna, Pneumologia e Neurologia.

A corticoterapia sistémica foi reduzida de forma lenta e progressiva (10% da dose/mês), tendo-se associado azatioprina 150mg/dia a partir do terceiro mês de tratamento como agente poupador de corticóides. Um ano após o diagnóstico, a doente mantém-se estável clínica e laboratorialmente sob corticoterapia em baixa dose (prednisolona 5 mg/dia), azatioprina 150mg/dia e terapêutica broncodilatadora inalada, não se verificando necessidade clínica de alteração da dose dos broncodilatadores que já fazia em ambulatório. Mantém, no

entanto, queixas de disestesias dos membros inferiores refractárias aos fármacos habitualmente usados no tratamento da dor neuropática (carbamazepina, gabapentina e pregabalina, terapêuticas utilizadas sequencialmente e por ordem temporal).

Discussão

A síndrome de Churg-Strauss é uma doença rara com um amplo espectro de apresentações clínicas. A sintomatologia inicial é frequentemente inespecífica e o diagnóstico é, na maioria dos casos, equacionado quando surgem sinais ou sintomas secundários ao atingimento de um órgão.¹³ Tal como se mostra na Tabela II, as manifestações clínicas podem ser múltiplas e heterogêneas.

As manifestações dermatológicas ocorrem em 40 a 80% dos casos,¹⁴⁻¹⁵ podendo ser de três tipos:¹⁶ 1) Máculas e pápulas eritematosas semelhantes a lesões de eritema multiforme; 2) Petéquias, púrpura palpável e pápulas urticariformes; e 3) Nódulos cutâneos e subcutâneos. Apenas no último grupo é frequente a presença de achados histopatológicos compatíveis com granulomas necrotizantes extravasculares, tais como os descritos por Churg e Strauss. No entanto, como aconteceu no caso clínico descrito, a púrpura palpável é a manifestação mais frequentemente observada, seguida pelos nódulos subcutâneos, a urticária e o livedo reticular.^{2,10,17}

A presença de neuropatia periférica dos membros inferiores desempenha também um importante papel na suspeição diagnóstica, uma vez que a síndrome de Churg-Strauss é marcada pela elevada prevalência de mononeuropatia múltipla e polineuropatia periférica.^{10,18} A confirmação histológica de vasculite necrotizante com predomínio de eosinófilos é essencial na confirmação do diagnóstico clínico,¹⁹ tal como se demonstrou no presente caso.

Nos últimos anos, a associação entre os antagonistas dos leucotrienos (montelucaste, zafirlucaste, pranlucaste) e a SCS tem sido amplamente discutida na literatura, no entanto, a relação de causalidade entre este grupo farmacológico e a doença permanece controversa.^{20,21} Ainda que a associação do SCS e os anti-leucotrienos possa ser fortuita, provavelmente relacionada com o uso crescente destes fármacos e com a descontinuação da corticoterapia sistémica, a maioria dos autores sugere

Tabela II. Manifestações clínicas no Síndrome de Churg-Strauss

Orgãos e Sistemas	Manifestações Clínicas
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Infiltrados pulmonares (transitórios) • Hemorragia alveolar • Nódulos pulmonares • Derrame pleural • Sinusite paranasal • Rinite alérgica
Pele	<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura palpável • Maculopápulas eritematosas • Nódulos subcutâneos • Livedo reticular • Urticária • Necrose cutânea
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatia múltipla • Polineuropatia periférica
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculite mesentérica • Gastroenterite eosinófila
Cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardite eosinófila • Pericardite • Doença valvular • Vasculite dos vasos coronários
Musculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgias • Mialgias

que o tratamento seja interrompido em doentes com suspeita de desta patologia.²² Mais recentemente, têm sido descritos casos de SCS associados ao omalizumab,^{23,24} uma opção terapêutica emergente no tratamento da asma grave.

A avaliação do grau do envolvimento sistémico é essencial na definição da estratégia terapêutica e do prognóstico da doença. O atingimento renal (elevação da creatinina e/ou proteinúria), cardíaco, gastrointestinal (GI) e do sistema nervoso central (SNC) antecipam um pior prognóstico.²⁵ O envolvimento cardíaco é a principal causa de morte na SCS.²

A instituição de corticoterapia sistémica induz a remissão clínica na maioria dos doentes.²⁶ Tal como seria expectável, no caso acima descrito, em que o atingimento vasculítico se restringia ao sistema nervoso periférico e à pele, houve uma excelente resposta clínica e laboratorial à terapêutica com corticóides em alta dose. A persistência de queixas neuropáticas residuais tem sido frequentemente descrita nos doentes com atingimento do sistema

nervoso periférico, relacionando-se com a lesão irreversível dos nervos periféricos.^{18,27}

Na presença de factores de gravidade (envolvimento renal, cardíaco, GI e do SNC) ou em casos de falência de indução de remissão da doença está preconizada a introdução de outras terapêuticas imunossupressoras. A ciclofosfamida é uma terapêutica eficaz nos casos graves e/ou não respondedores ou recidivantes apesar da corticoterapia, mas com potenciais efeitos adversos graves não negligenciáveis.²⁸ A azatioprina e o metotrexato são agentes imunossupressores alternativos, habitualmente usados como agentes poupadores de corticóides.²⁹ Recentemente, têm sido usados agentes imunomoduladores como a imunoglobulina humana endovenosa, o interferon- α , os antagonistas do factor de necrose tumoral- α e o rituximab na indução da remissão da doença,³⁰⁻³³ com resultados de eficácia variáveis.

Guillemin L e col²⁵ estabeleceram 5 factores de prognóstico para a SCS (creatinémia > 1,58 mg/dl, proteinúria > 1g/24h, cardiomiopatia, envolvimento do SNC e GI), sendo que nenhum deles se verificou no caso clínico acima descrito. Na ausência de factores de mau prognóstico a mortalidade aos 5 anos é inferior a 11,9%, enquanto que a presença de mais de dois critérios de gravidade está associada a uma taxa de mortalidade aos 5 anos de 45,9%.

Tal como é demonstrado no presente caso clínico, a vasculite cutânea pode ser a primeira manifestação clínica da SCS. Quando é acompanhada por asma de início tardio, sinusopatia e neuropatia periférica, o diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss deverá ser equacionado. O reconhecimento e tratamento precoces da doença podem permitir a prevenção de lesões irreversíveis de órgãos vitais.

Correspondência para

Sara Lestre
Serviço de Dermatologia
Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150-314 Lisboa
Telefone: + 351.919861742
Fax: +351.21.3136380
E-mail: saralestre@netcabo.pt

Referências

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33: 1094-1100.
- Rao J, Allen N, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-52.
- Watts RA, Lane S, Bentham G, Scott D. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:419-419.
- Hellmich S, Ehlers E, Csernok W, Gross W. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:69-77.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-823.
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-2935.
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
- Solans R, Bosch A, Pérez-Bocanegra et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-771.
- Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
- Chumbley L, Harrison E, DeRemee R. Allergic granulomatous and angiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-484.
- Guillemin L, Thi Huong D, Godeau P et al. Clinical findings of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis. *Br J Rheumatol* 1988;27:258-264.
- Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-594.
- Haas C, Geneau C, Odinet J et al. L'angéite allergique avec granulomatoses: syndrome de Churg-Strauss. Etude rétrospective de 16 observations. *Ann Med Intern* 1991;142:335-342.
- Strauss L, Churg J, Zak F. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis: histopathological study. *J Invest Dermatol* 1951;17:349-359.
- Schwartz RA, Churg J. Churg-Strauss syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 52:477-484.
- Mathew L, Talbot K, Love S, Puvanarajah S, Donaghy M. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *Q J Med* 2007;100:41-51.
- Davis M, Daoud M, McEvoy M, Su D. Cutaneous

- manifestations of Churg-Strauss syndrome: A clinicopathological correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:199-203.
20. Hauser T, Mahr A, Metzler C et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.
 21. Keogh KA, Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: Cause, Trigger or Merely an association? *Drug Safety* 2007;30:837-843.
 22. Guilpain P, Pagnoux C, Lhote F, Mouthon L, Guillevin L. Antileukotrienes and Churg-Strauss syndrome. *Presse Med* 2007;36:890-894.
 23. Puéchal X, Riverau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med* 2008;19:364-366.
 24. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, Penza F, Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis associated with omalizumab. *J Asthma* 2008;45:115-116.
 25. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
 26. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P et al. Treatment of good prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome; comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol* 1997;36:1290-1297.
 27. Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, Kawase A, Mizoguchi M. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol* 2005;141:873-878.
 28. Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-2027.
 29. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with Antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies. *N Eng J Med* 2003;349:36-44.
 30. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1649-1654.
 31. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of refractory Churg-Strauss syndrome by TNF blockade. *Immunobiology* 2002; 206:496-501.
 32. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 1998;129:370-374.
 33. Koukoulaki M, Smith K, Jayne D. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65; 557-559.

II Jornadas de Reumatologia Prática em Cuidados Primários

Algarve, Portugal
24-26 de Setembro de 2009